

**PCT**

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro

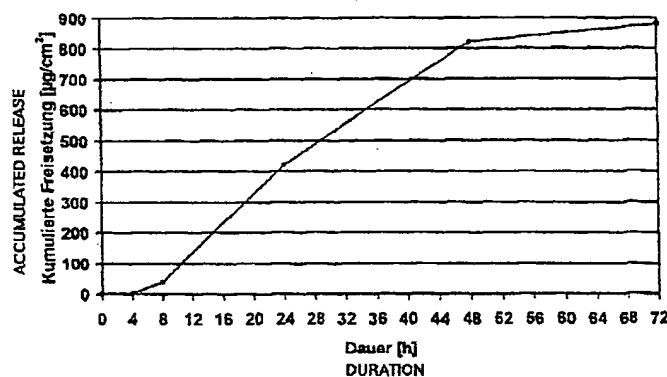
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>7</sup> : <b>A61K 9/70, 31/505, A61P 25/28</b>		<b>A1</b>	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 00/48579</b>
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: <b>24. August 2000 (24.08.00)</b>
(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/EP00/00971</b>		(81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, CA, CN, CZ, HU, IL, IN, JP, KR, MX, NZ, PL, RU, TR, US, ZA, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(22) Internationales Anmeldedatum: <b>8. Februar 2000 (08.02.00)</b>			
(30) Prioritätsdaten: <b>199 06 977.8 19. Februar 1999 (19.02.99) DE</b>		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): <b>LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG [DE/DE]; Lohmannstrasse 2, D-56626 Andernach (DE).</b>			
(72) Erfinder; und			
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): <b>HILLE, Thomas [DE/DE]; Am Moogsberg 2A, D-56567 Neuwied (DE). DEURER, Lothar [DE/DE]; Ringstrasse 79, D-56077 Koblenz (DE).</b>			
(74) Anwalt: <b>SCHMIDT, Werner; LTS Lohmann Therapie-Systeme AG, Postfach 1525, D-56605 Andernach (DE).</b>			

(54) Title: **DESOXYPEGANINE TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEM**

(54) Bezeichnung: **DESOXYPEGANIN-TTS**

HUMAN SKIN-RELEASE OF DESOXYPEGANINE  
Humanhaut-Freisetzung von Desoxypeganin

FORMULATION  
Rezeptur 1


(57) Abstract

The invention relates to a transdermal therapeutic system (TTS) containing desoxypeganine (1,2,3,9-Tetrahydropyrido[2,1-b]quinazoline) as active component, wherein the TTS includes a back layer impermeable to desoxypeganine and an adhesive reservoir layer that contains 10-80 weight percent polymeric material, 0,1-30 weight percent desoxypeganine and/or the pharmaceutically acceptable salts thereof and optionally a softening agent in proportions of 0.1-30 weight percent.

BEST AVAILABLE COPY

**(57) Zusammenfassung**

Die Erfindung betrifft ein transdermales therapeutisches System (TTS), das als aktiven Bestandteil Desoxypeganin (1,2,3,9-Tetrahydro-pyrrolo[2,1-b]chinazolin) enthält, wobei das TTS eine für Desoxypeganin undurchlässige Rückschicht und eine haftklebende Reservoirschicht enthält. Diese Reservoirschicht enthält 10–80 Gew.-% Polymermaterial, 0,1–30 Gew.-% Desoxypeganin und/oder eines seiner pharmazeutisch verträglichen Salze und gegebenenfalls einen Weichmacher in Anteilen von 0,1–30 Gew.-%.

**LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CJ	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

WO 00/48579

PCT/EP00/00971

**Desoxypeganin-TTS**

## 5 Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein transdermales therapeutisches System (TTS), das als aktiven Bestandteil Desoxypeganin (1,2,3,9-Tetrahydropyrrolo[2,1-b]chinazolin) enthält.

10

Aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften gehört Desoxypeganin zur Gruppe der reversibel wirkenden Cholinesterasehemmstoffe. Es steht in seinen Wirkungen dem Physostigmin, dem Neostigmin und dem Galanthamin nahe, besitzt jedoch auch spezifische Eigenschaften. Desoxypeganin hemmt nicht nur

15 die Acetylcholinesterase, sondern auch die Monoaminoxidase.

Dieser Vorteil wiegt seine dosisbezogenen etwas geringere Cholinesterasehemmwirkung auf.

20 Die Therapie der Alzheimerschen Krankheit erfordert langwirksame und den besonderen Umständen dieser Krankheit Rechnung tragende Arzneiformen. Schwierige Therapieschemata oder Dauerinfusionen kommen aus naheliegenden Gründen nicht in Frage. Unter einer solchen Therapie im Sinne der vorliegenden Erfindung ist eine medikamentöse Behandlung von Demenzerkrankungen

25 (insbesondere Alzheimersche Demenz) zu verstehen, die zur Beeinflussung der geistigen Leistungsfähigkeit und / oder zur Behandlung von Begleitsymptomen angewandt wird.

Vielmehr ist ein TTS die Arzneiform der Wahl; dennoch ist es bis heute nicht

30 gelungen, Desoxypeganin transdermal in der erforderlichen Menge zur Resorption zu bringen.

Aufgabe der Erfindung ist daher die Bereitstellung von Desoxypeganin und / oder eines seiner pharmazeutisch verträglichen Salze in Form eines transdermalen

35 therapeutischen Systems, das Desoxypeganin und / oder dessen pharmazeutisch

WO 00/48579

PCT/EP00/00971

2

verträgliches Salz über einen Zeitraum von mindestens 24 Stunden kontrolliert abgibt und gewährleistet, dass das Desoxypeganin sich während der Lagerung des vorgefertigten transdermalen therapeutischen Systems nicht merklich zersetzt und sicherstellt, dass das Desoxypeganin im geforderten Ausmass in vivo durch  
5 menschliche Haut penetriert.

Diese Aufgabe wird mit der Erfindung in überraschender Weise gelöst durch ein transdermales therapeutisches System, welches eine für Desoxypeganin oder eines seiner pharmazeutisch verträglichen Salze undurchlässige Rücksicht und  
10 eine haftklebende Reservoirschicht enthält. Diese Reservoirschicht enthält 10-80 Gew.-% Polymermaterial, 0,1-30 Gew.-% Desoxypeganin und / oder eines seiner pharmazeutisch verträglichen Salze und gegebenenfalls einen Weichmacher in Anteilen von 0,1-30 Gew.-%.

15 Merkmale weiterer vorteilhafter Ausgestaltungsformen eines erfindungsgemäßen transdermalen therapeutischen Systems sind im weiteren beschrieben.

Diese Lösung ist umso erstaunlicher, als Desoxypeganin strukturell den Tricyclen zuzuordnen ist. Tricyclen sind eine Substanzklasse, die als die menschliche Haut  
20 nur in unzureichendem Masse zu durchdringen vermögend gilt.

Ohne den Rahmen der Erfindung einzuschränken, sollen unter pharmazeutisch verträglichen Salzen des Desoxypeganins vorzugsweise dessen Hydrobromid und Hydrochlorid verstanden werden.

25

Die wirkstoffundurchlässige Rücksicht kann aus flexiblem oder nicht flexiblem Material bestehen. Substanzen, die zu ihrer Herstellung verwendet werden können, sind Polymerfolien oder Metallfolien, wie Aluminiumfolie, die allein oder mit einem polymeren Substrat beschichtet, angewandt werden.

30

Es können auch textile Flächegebilde verwendet werden, wenn die Bestandteile des Reservoirs aufgrund ihrer physikalischen Beschaffenheit durch sie nicht

WO 00/48579

PCT/EP00/00971

3

hindurchtreten können. Bei einer bevorzugten Ausführungsform ist die Rückschicht ein Verbundstoff aus einer mit Aluminium bedampften Folie.

- Die Reservoirschicht besteht aus einer Polymermatrix und dem Wirkstoff, wobei
- 5 die Polymermatrix den Zusammenhalt des Systems gewährleistet. Sie besteht aus einem Grundpolymer und gegebenenfalls den üblichen Zusätzen. Die Auswahl des Grundpolymers richtet sich nach den chemischen und physikalischen Eigenschaften des Desoxypeganins. Beispielhafte Grundpolymere sind Kautschuk, kautschukähnliche, synthetische Homo-, Co- oder Blockpolymere,
- 10 Polyacrylsäureester und deren Copolymere, Polyurethane und Silikone. Grundsätzlich kommen alle Polymere in Frage, die bei der Herstellung von Haftklebern eingesetzt werden können und physiologisch unbedenklich sind. Besonders bevorzugt sind solche, die aus Blockcopolymeren auf Basis von Styrol und 1,3-Dienen, Polyisobutylenen, Silikonen, Polymeren auf Acrylat- und / oder
- 15 Methacrylat-Basis bestehen.

Von den Blockcopolymeren auf Basis von Styrol und 1,3-Dienen werden ganz besonders lineare Styrol-Isopren- oder Styrol-Butadien-Blockcopolymere eingesetzt.

20

Als Polymere auf Acrylat-Basis werden selbstvernetzende Acrylatcopolymere aus 2-Ethylhexylacrylat, Vinylacetat und Acrylsäure mit bzw. nicht selbstvernetzende Acrylatcopolymere ohne Titanchelatester bevorzugt.

- 25 Als Polymere, die dem Grundpolymer zugesetzt werden, kommen Polymethacrylate und Polyvinyle in Frage. Als Methacrylate werden Copolymere auf Basis von Dimethylaminoethylmethacrylaten und neutralen Methacrylsäureestern bevorzugt. Als Polyvinyle werden vorzugsweise Polyvinylpyrrolidone und Polyvinylalkohole eingesetzt.

30

Als besonders vorteilhaft haben sich Cellulosederivate als Bestandteile des Polymermaterials erwiesen.

WO 00/48579

PCT/EP00/00971

4

Die Wahl des Weichmachers richtet sich nach dem Polymer. Besonders geeignet sind höhere Alkohole wie Dodecanol, Undecanol, Octanol, Oleylalkohol und 2-Octyldodecanol, Ester von Carbonsäuren (z.B. Isopropylmyristat), wobei die Alkoholkomponente auch ein polyethoxylierter Alkohol sein kann, Diester von

5 Dicarbonsäuren, z. B. Di-n-butyladipat sowie Triglyceride, insbesondere mittelkettige Triglyceride der Capryl/Caprinsäuren des Kokosöls. Weitere Beispiele für einen geeigneten Weichmacher sind mehrwertige Alkohole, z. B. Glycerin und Propandiol-(1, 2) u. a., die auch durch Polyethylenglykole verethert sein können.

10

Als Penetrationsförderer, die in einer weiteren Ausführungsform des erfindungsgemäßen transdermalen therapeutischen Systems eingesetzt werden können, kommen alle Carbonsäuren in Frage, die physiologisch unbedenklich sind. Besonders geeignet sind Octansäure, Lävulinsäure, Laurinsäure,

15 Undecensäure, Ölsäure sowie Stearinsäure und ihre Isomeren.

Die Art der in weiteren Ausführungsformen verwendeten üblichen Zusätze hängt vom eingesetzten Polymer ab: Nach ihrer Funktion lassen sie sich einteilen in beispielsweise Klebrigmacher, Stabilisatoren, Trägerstoffe und Füllstoffe. Die

20 hierfür in Frage kommenden physiologisch unbedenklichen Substanzen sind dem Fachmann bekannt.

Die Reservoirschicht besitzt eine solche Eigenklebrigkeit, dass ein während der Anwendungsdauer des erfindungsgemäßen TTS bestehender inniger Kontakt zur

25 Haut des Patienten sichergestellt ist.

Eine ablösbare Schutzschicht, die mit der Reservoirschicht in Berührung steht und vor der Anwendung entfernt wird, besteht beispielsweise aus denselben Materialien, wie sie zur Herstellung der Rückschicht benutzt werden,

30 vorausgesetzt, dass sie ablösbar gemacht werden, wie z. B. durch eine Siliconbehandlung. Andere ablösbare Schutzschichten sind z. B. Polytetrafluorethylen, behandeltes Papier, Cellophan, Polyvinylchlorid u. ä. Wird das erfindungsgemäße Laminat vor Aufbringen der Schutzschicht in

WO 00/48579

PCT/EP00/00971

5

therapiegerechte Formate (Pflaster) aufgeteilt, so können die dann aufzubringenden Schutzschichtformate ein überstehendes Ende aufweisen, mit dessen Hilfe sie leichter von dem Pflaster abgezogen werden können.

- 5 In weiteren erfindungsgemäßen Ausführungsformen kann die Reservoirschicht auch durch eine die Freisetzung des Desoxypeganin und / oder eines seiner pharmazeutisch verträglichen Salze kontrollierenden Membran, z. B. einer mikroporösen oder einer semipermeablen Membran, abgedeckt sein. Sofern diese Membran nicht haftklebend ist, kann eine weitere Haftkleberschicht den
- 10 Hautkontakt sicherstellen.

- Das erfindungsgemässe transdermale therapeutische System wird hergestellt, indem der Wirkstoff zusammen mit den Bestandteilen der haftklebenden Reservoirschicht gegebenenfalls in Lösung homogen vermischt und auf die
- 15 wirkstoffundurchlässige Rückschicht aufgestrichen wird, worauf gegebenenfalls das oder die Lösemittel entfernt wird / werden. Anschliessend wird die Klebeschicht mit einer entsprechenden Schutzschicht versehen, ggf. nachdem eine die Freisetzungsgeschwindigkeit kontrollierende Membran darüberkaschiert worden ist.

20

Auch der umgekehrte Weg, dass die Kleberlösung auf die Schutzschicht aufgestrichen wird, ist grundsätzlich möglich. Man entfernt auch in diesem Fall die Lösungsmittel und deckt dann mit der Rückschicht ab.

- 25 Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele erläutert:

#### Beispiel 1

- 1,0 g Laurinsäure und 0,5 g Isopropylmyristat werden unter Rühren gemischt.
- 30 Anschliessend werden 1,0 g Desoxypeganin eingetragen; man rührt bis zum vollständigen Auflösen des Feststoffs (ca. 30 min, visuelle Kontrolle). Danach werden unter Rühren 1,625 g Ethylcellulose, gelöst in 6,25 g Ethylacetat zugegeben; es wird homogenisiert. Danach werden unter Rühren noch zusätzlich

WO 00/48579

PCT/EP00/00971

6

4,5 g Abitol und 1,25 g Hercures C, gelöst in 1,25 g Benzin zugefügt. Es wird 3 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Der Verdunstungsverlust wird ausgeglichen.

- 5 Es resultieren 17,375 g einer 56,82%igen (G/G) wirkstoffhaltige Kleberlösung, die mit einem 350 µm Rakel auf eine aluminisierte und silikonisierte Polyethylenfolie gestrichen wird. Nachdem die Lösungsmittel durch 30minütiges Trocknen bei 60°C entfernt wurden, deckt man den Kleberfilm mit einer Polyesterfolie 15 µm ab. Mit geeigneten Schneidewerkzeugen stanzt man eine Fläche von 16 cm<sup>2</sup> aus und
- 10 entfernt die Ränder durch Abgittern (Entfernen überflüssiger Matrixteile). Die Freisetzung dieses und der anderen Rezepturbeispiele sind in den Abbildungen wiedergegeben; dort ist sowohl die kontrollierte Freisetzung in eine physiologische Kochsalzlösung als auch die durch Humanhaut aufgeführt.

15

#### Beispiel 2

- Das TTS dieses Beispiels wird nach dem unter Beispiel 1 angegebenen Schema angefertigt, jedoch ohne Verwendung von Laurinsäure. In der folgenden Tabelle
- 20 sind die Rezepturbestandteile nach Trocknen aufgeführt.

#### Desoxypeganin-Rezepturen

Eingesetztes Material	Versuch 1, Gehalt [%]	Versuch 2, Gehalt [%]
Ethylacetat	-	-
Benzin	-	-
Isopropylmyristat	5,06	5,06
Hercures C	12,66	13,92
Abitol	45,57	50,63
Desoxypeganin	10,12	10,12
Ethylcellulose	16,45	20,25
Laurinsäure	10,12	-

Die in vitro-Freisetzung wurde in einem Schüttelwasserbad bei 37°C bestimmt.



WO 00/48579

PCT/EP00/00971

7

Das Akzeptormedium waren 100 ml physiologische Kochsalzlösung, die nach 2, 4 und 8 Stunden komplett ausgewechselt wurden. Die Konzentration wurde nach 2, 4 und 8 und 24 Stunden per HPLC bestimmt. Die Penetration an der Humanhaut wurde an Franz'schen Diffusionszellen gemessen.

5

WO 00/48579

PCT/EP00/00971

8

## Patentansprüche

1. Transdermales therapeutisches System (TTS) zur Verabreichung von Desoxypeganin an die Haut mit einer wirkstoffundurchlässigen Rückschicht  
5 und einer haftklebenden Reservoirschicht, dadurch gekennzeichnet, dass die Reservoirschicht 10-80 Gew.-% Polymermaterial und 0,1-30 Gew.-% Desoxypeganin und / oder eines seiner pharmazeutisch verträglichen Salze enthält.
- 10 2. TTS nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass zusätzlich eine die Freisetzung des Wirkstoffs kontrollierende, semipermeable oder mikroporöse Membran enthalten ist.
3. TTS nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die haftklebende  
15 Reservoirschicht 0,1-30 Gew.-% eines Penetrationsförderers enthält.
4. TTS nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Penetrationsförderer eine Carbonsäure ist.
- 20 5. TTS nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die haftklebende Reservoirschicht 0,1-30 Gew.-% eines Weichmachers enthält.
6. TTS nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Polymermaterial aus der Gruppe der Polyacrylate und der Polymerisationsprodukte von  
25 Acrylsäure und / oder Methacrylsäure und / oder ihren Estern ausgewählt ist.
7. TTS nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Polymermaterial unter Verwendung von Estern der Acrylsäure, die als alkoholische Komponente geradkettige oder verzweigte Alkohole mit 4-10  
30 Kohlenstoffatomen enthalten, hergestellt wurde.
8. TTS nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Polymermaterial unter Verwendung von Estern der Acrylsäure, die als alkoholische

WO 00/48579

PCT/EP00/00971

9

Komponente geradkettige oder verzweigte Alkohole mit 2-4 Kohlenstoffatomen enthalten, hergestellt wurde.

9. TTS nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Polymermaterial  
5 unter Verwendung von Estern der Methacrylsäure, die als alkoholische Komponente Aminoalkohole enthalten, hergestellt wurde.
10. TTS nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Polymermaterial selbstvernetzende oder nicht-selbstvernetzende Acrylatcopolymere enthält.  
10
11. TTS nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die den Wirkstoff freisetzende Fläche mit einer wiederablösbaren Schutzschicht versehen ist.
12. TTS nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das  
15 Polymermaterial Cellulose und seine Derivate enthält.
13. Verwendung von Desoxypeganin zur Herstellung eines TTS mit einer wirkstoffundurchlässigen Rückschicht und einer haftklebenden Reservoirschicht, dadurch gekennzeichnet, dass die Reservoirschicht 10-80  
20 Gew.-% Polymermaterial und 0,1-30 Gew.-% Desoxypeganin und / oder eines seiner pharmazeutisch verträglichen Salze enthält.
14. Verfahren zur medikamentösen Therapie von Demenzerkrankungen, dadurch gekennzeichnet, dass ein Desoxypeganin und / oder ein pharmazeutisch  
25 verträgliches Salz von Desoxypeganin enthaltendes TTS einem Patienten, der an einer demenzbedingten Beeinträchtigung der geistigen Leistungsfähigkeit leidet, über einen längeren Zeitraum appliziert wird.

WO 00/48579

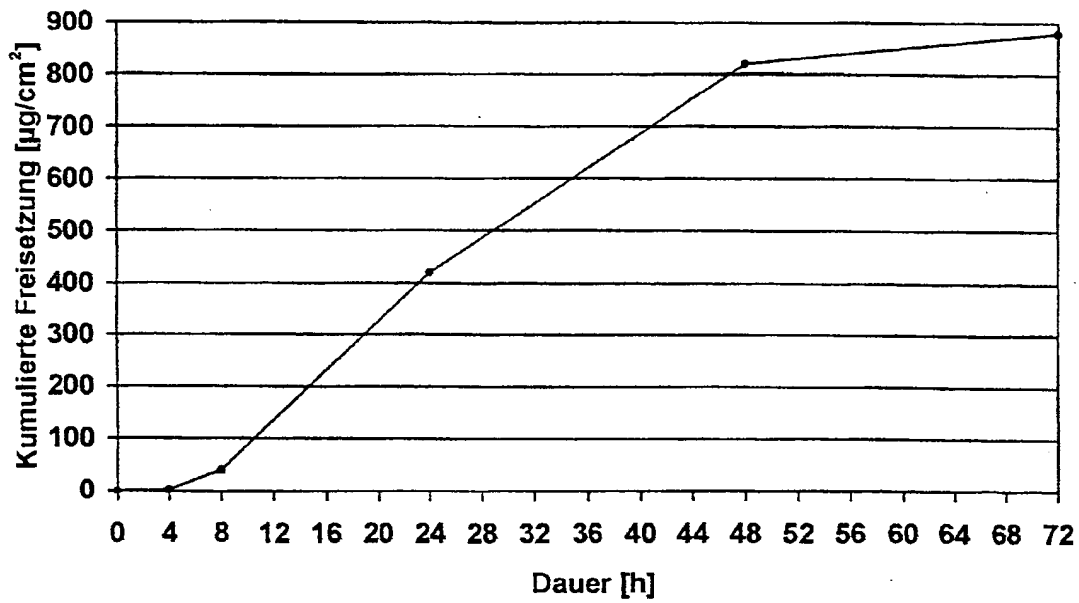
PCT/EP00/00971

1/2

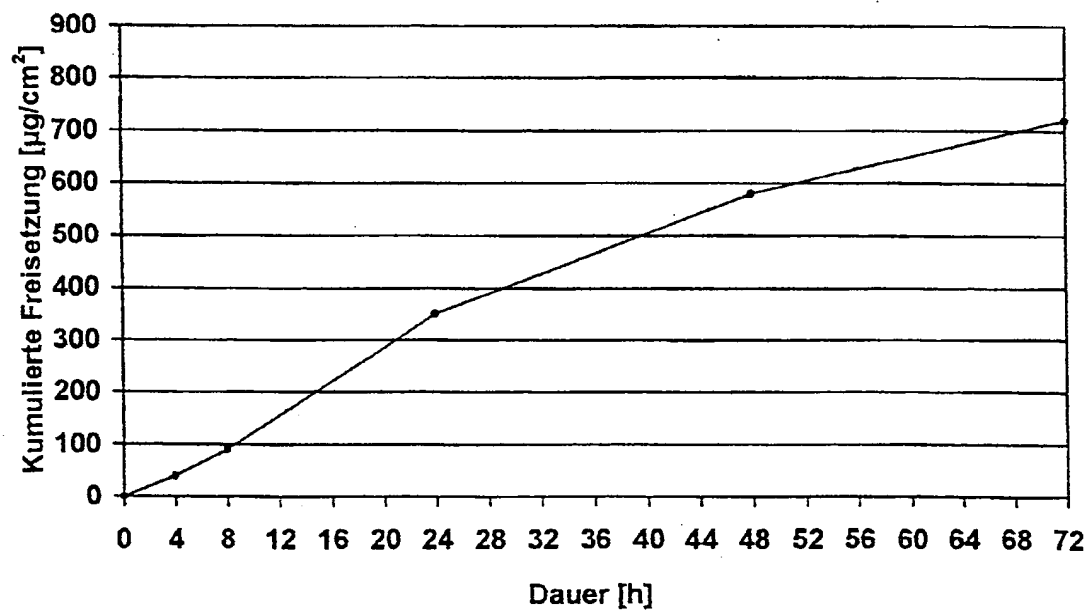
# Abbildung 1:

## Humanhaut-Freisetzung von Desoxypeganin

### Rezeptur 1



### Rezeptur 2



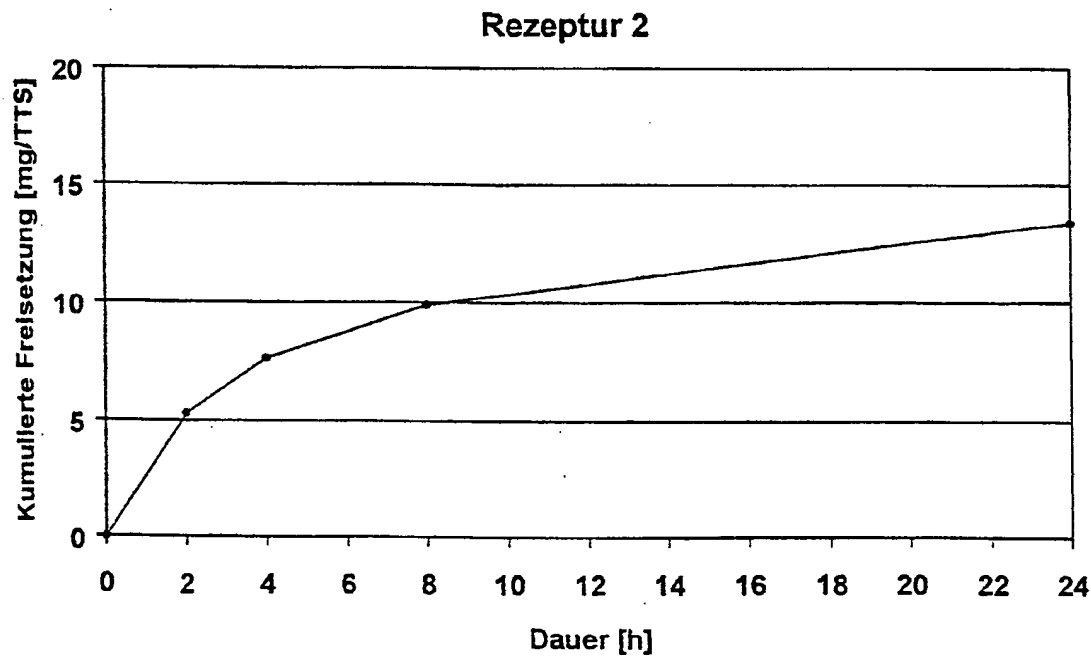
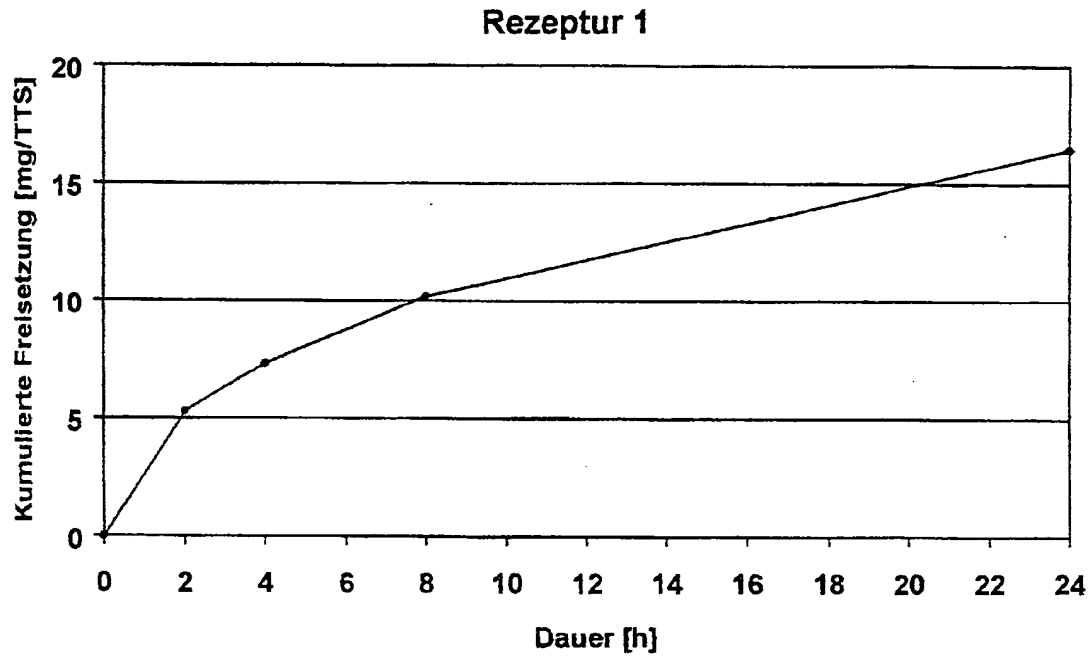
WO 00/48579

2/2

PCT/EP00/00971

## Abbildung 2:

### In-vitro-Freisetzung von Desoxypeganin



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/00971

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/70 A61K31/505 A61P25/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 121, no. 8, 22 August 1994 (1994-08-22) Columbus, Ohio, US; abstract no. 91450, SADIKOVA, SH. A. ET AL: "Deoxypeganine injection solution" XP002140386 abstract & KHIM.-FARM. ZH. (1993), 27(12), 52-5 ,  --- -/-	1-14



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 June 2000

Date of mailing of the international search report

20/07/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Marttin, E

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/00971

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 197913 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B02, AN 1979-25213B XP002140387 & SU 605 614 A (AS UZB CHEM GROWING), 6 April 1978 (1978-04-06) abstract -----	1-14
A	WO 94 16707 A (LOHMANN THERAPIE SYST LTS ;HILLE THOMAS (DE); DEURER LOTHAR (DE)) 4 August 1994 (1994-08-04) page 1, paragraph 1 - paragraph 2 page 1, last paragraph -page 2, paragraph 1 page 2, last paragraph -page 3, paragraph 2 page 4, paragraph 3; claims; examples -----	1-14

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/00971

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
SU 605614	A	05-05-1978	NONE	
WO 9416707	A	04-08-1994	DE 4301783 C	03-02-1994
			AU 679032 B	19-06-1997
			AU 5881794 A	15-08-1994
			CA 2153572 A	04-08-1994
			CZ 9501842 A	17-01-1996
			EP 0680325 A	08-11-1995
			FI 953533 A	21-07-1995
			HR 940028 A	30-06-1996
			HU 72643 A	28-05-1996
			IL 108235 A	31-10-1996
			JP 8505632 T	18-06-1996
			NO 952907 A	21-07-1995
			NZ 259857 A	26-03-1996
			PL 309603 A	30-10-1995
			SI 9400024 A	30-09-1994
			SK 88995 A	08-05-1996
			US 5700480 A	23-12-1997
			ZA 9400414 A	31-08-1994



## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/00971

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K9/70 A61K31/505 A61P25/28

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 121, no. 8, 22. August 1994 (1994-08-22) Columbus, Ohio, US; abstract no. 91450, SADIKOVA, SH. A. ET AL: "Deoxypeganine injection solution" XP002140386 Zusammenfassung & KHIM.-FARM. ZH. (1993), 27(12), 52-5 ,  --- -/--	1-14

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindnerischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindnerischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

20. Juni 2000

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

20/07/2000

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Marttin, E

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/00971

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 197913 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B02, AN 1979-25213B XP002140387 & SU 605 614 A (AS UZB CHEM GROWING), 6. April 1978 (1978-04-06) Zusammenfassung -----	1-14
A	WO 94 16707 A (LOHMANN THERAPIE SYST LTS ;HILLE THOMAS (DE); DEURER LOTHAR (DE)) 4. August 1994 (1994-08-04) Seite 1, Absatz 1 - Absatz 2 Seite 1, letzter Absatz -Seite 2, Absatz 1 Seite 2, letzter Absatz -Seite 3, Absatz 2 Seite 4, Absatz 3; Ansprüche; Beispiele -----	1-14

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/00971

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
SU 605614	A	05-05-1978	KEINE	
WO 9416707	A	04-08-1994	DE 4301783 C	03-02-1994
			AU 679032 B	19-06-1997
			AU 5881794 A	15-08-1994
			CA 2153572 A	04-08-1994
			CZ 9501842 A	17-01-1996
			EP 0680325 A	08-11-1995
			FI 953533 A	21-07-1995
			HR 940028 A	30-06-1996
			HU 72643 A	28-05-1996
			IL 108235 A	31-10-1996
			JP 8505632 T	18-06-1996
			NO 952907 A	21-07-1995
			NZ 259857 A	26-03-1996
			PL 309603 A	30-10-1995
			SI 9400024 A	30-09-1994
			SK 88995 A	08-05-1996
			US 5700480 A	23-12-1997
			ZA 9400414 A	31-08-1994

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**